

THESIS

MUNICH

1967

Zur Frage der Wirkung von Atropin  
auf die stimulierte,  
hormonale Magensekretion  
beim Menschen

von

GEORG-HEINRICH WARTH

1967

LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR DRIVE  
PALO ALTO, CALIF. 94304



Aus der Chirurgischen Poliklinik der  
Universitaet Muenchen  
Direktor: Prof. Dr. F. Holle

"Zur Frage der Wirkung von Atropin auf die stimulierte  
hormonale Magensekretion beim Menschen"

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwuerde in der gesamten Medizin  
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultaet  
der Ludwig-Maximilians-Universitaet zu Muenchen

vorgelegt von

Georg-Heinrich Warth

aus

Muenchen

Muenchen 1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. W. Hart

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. med. F. Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 12. 1967

Meiner lieben Frau gewidmet



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

|                                                                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I. Einleitung                                                                                                                                                                                                                  | 4  |
| II. Die Stimulationsmechanismen der Magensekretion                                                                                                                                                                             |    |
| A) Cephalische Phase                                                                                                                                                                                                           | 5  |
| B) Gastrische Phase                                                                                                                                                                                                            | 6  |
| C) Intestinale Phase                                                                                                                                                                                                           | 8  |
| III. Die Hemmungsmechanismen der Magensekretion                                                                                                                                                                                |    |
| A) Die antrale Hemmung der Magensekretion                                                                                                                                                                                      | 10 |
| B) Die duodenale Hemmung der Magensekretion                                                                                                                                                                                    | 11 |
| IV. Untersuchung der Magensekretion - Methoden                                                                                                                                                                                 | 12 |
| V. Die pharmakologische Beeinflussung der Magen-<br>sekretion                                                                                                                                                                  |    |
| A) stimulatorische Pharmaka                                                                                                                                                                                                    | 14 |
| 1) cephalische Phase - Insulin                                                                                                                                                                                                 |    |
| 2) gastrische Phase - Histamin                                                                                                                                                                                                 |    |
| B) hemmende Pharmaka                                                                                                                                                                                                           | 15 |
| 1) Parasympatholytika                                                                                                                                                                                                          |    |
| 2) Atropin                                                                                                                                                                                                                     |    |
| VI. Theoretischer Vergleich Vagotomie / pharmakologische<br>Blockade durch ein Parasympatholytikum im Zusammen-<br>hang mit der Dragstedttheorie bezueglich der Pathogenese<br>des Ulcus ventriculi (Hypofunktion des N.vagus) | 17 |
| VII. Eigene Untersuchungen                                                                                                                                                                                                     |    |
| A) Methodik und Krankengut                                                                                                                                                                                                     | 18 |
| B) Ergebnisse                                                                                                                                                                                                                  | 20 |
| VIII. Diskussion der Ergebnisse                                                                                                                                                                                                | 26 |
| IX. Funktionsdeutung der erhaltenen extrakorporalen<br>Antruminnervation                                                                                                                                                       |    |
| X. Literaturverzeichnis                                                                                                                                                                                                        |    |

## E i n l e i t u n g

Die systematische Erforschung der Physiologie des Magens und der nervalen und humoralen Reglermechanismen der Magensekretion begann mit Heidenhain und Pavlov. Trotz einer umfangreichen klinisch-experimentellen und tierexperimentellen Forschungsarbeit auf dem Gebiet der Gastroenterologie bestehen auch heute noch zahlreiche ungelöste Probleme der angewandten Magenphysiologie.

Die Magensekretion ist durch zwei Perioden charakterisiert:

- A) Die Nuchtern- oder Leersekretion, auch als interdigestive oder nicht stimulierte Sekretion bezeichnet,
- B) Die digestive oder stimulierte Sekretion auf nervale oder chemische Reize bei Nahrungsaufnahme.

Pavlov unterteilte 1902 die Stimuli der digestiven Magensaftsekretion in die der nervösen, gastrischen und intestinalen Phase. Im natürlichen Ablauf der Sekretion folgen die drei Phasen aufeinander und überschneiden sich. Aus diesem Grunde stößt der Versuch einer experimentellen oder diagnostischen Trennung auf Schwierigkeiten, besonders bei der Untersuchung am Menschen.

Dragstedt führte in Versuchen an Hunden den quantitativen Nachweis, wonach 45% der Magensaftsekretion auf die nervöse, 45% auf die gastrische und 10% auf die intestinale Phase entfallen.

# Die Stimulationsmechanismen

Geruchs- und Geschmacksempfindungen, bedingte Reflexe, Nahrungsaufnahme, Dehnung der Magenwaende und Kontakt der Eiweissabbauprodukte der Nahrung mit der Antrum-schleimhaut sind die wichtigsten Stimulantien der Magen-sekretion.

## Die nervoese oder kephalische Phase der Magensekretion

Ausgehend von Geruchs- oder Geschmacksrezeptoren oder, bei bedingten Reflexen, von Rezeptoren, deren Stimula-tion nicht primaer mit der Nahrungszufuhr zusammenhaengt, kommt es zur Reizung des Vaguskerens. Von dort gehen Im-pulse aus, die ueber den N.vagus und dessen postganglio-naere Fasern zum Plexus myentericus und submucosus verlau-fen und ihrerseits direkt die Fundusdruesen des Magens stimulieren. Der Uebertraegerstoff ist das Acetylcholin. Da alle efferenten Impulse ueber den N.vagus gehen, kann die nervoese Phase durch Vagotomie oder pharmakologisch induzierte Vagushemmung blockiert werden. Im Tierexperi-ment laesst sich die kephalische Phase durch Scheinfuet-terung getrennt erfassen. Hierbei legt man Hunden mit einem vagal nervierten Fundusnebenmagen, dem sogenannten "Pavlov-Pouch", eine Oesophagusfistel an. Das verschluckte Futter faellt durch das Oesophagusstoma nach aussen, ohne den Magen zu erreichen. Die Fuetterung geht mit einer so-fort einsetzenden, aber nur kurz dauernden Sekretion aus dem Nebenmagen einher und fehlt nach Vagusdurchtrennung. Vergleichbare Ergebnisse liegen bei Patienten mit steno-sierter Speiseroehre vor, bei denen eine Magenfistel ange-

legt wurde und die Sekretion des Magens direkt erfassbar ist. Appetitanregende Speisen foerdern die Magensekretion mehr als solche ohne Geschmack. Indifferente Stoffe, wie Paraffin erbringen im Tierexperiment keine nervoese Stimulation. Ekel oder unangenehme mit der Nahrung verknuepfte Empfindungen oder Erfahrungen hemmen die cephalische Phase der Magensekretion.

#### Die gastrische Phase der Magensekretion.

Die gastrische Sekretionsphase setzt ein, sobald die Speisen Kontakt mit der Antrumschleimhaut erhalten und dauert an, solange Speisebrei sich im Magen befindet. Zum Nachweis der gastrischen Sekretionsphase, die ueber das Hormon auf humoralem Wege die Belegzellen zur Sekretion stimuliert, eignet sich im Tierexperiment nur der sogenannte "Heidenhain-Pouch", d.h. ein vollstaendig vagal denervierter Fundusnebenmagen, bei dem alle direkt-vagalen Einfluesse ausgeschaltet sind. DRAGSTEDT und Mitarbeiter haben durch ihre brillianten experimentellen Arbeiten die Aufklaerung der verschiedenen Stimulationsmechanismen des Antrums entscheidend gefoerdert. Der N.vagus soll nicht nur die Belegzellen direkt zur Sekretion anregen, sondern auch bei der Gastrinfreisetzung aus der Antrumschleimhaut eine Rolle spielen (WOODWARD, CHAPMAN und Mitarb.). Die gastrische Sekretionsphase wird durch oertliche und vagale Reflexe, Dehnung der Antrumwaende (OBERHELMAN et al.1952) und Benetzung der Antrumschleimhaut mit chemischen Stoffen stimuliert. Die Existenz von Gastrin wurde von EDKINS 1906 postuliert. Er injizierte Versuchstieren Antrumschleimhaut-

extrakt in die Femoralvene und erzeugte damit eine erhöhte Magensaftsekretion. EDKINS führte diese auf ein gastrisches Hormon, das er "Gastrin" benannte, zurück. Nach den Arbeiten DRAGSTEDTS und seiner Mitarbeiter stimuliert Gastrin die Belegzellen direkt und nicht über den N.vagus. Diese Auffassung wurde durch Versuche bestätigt, bei denen das Antrum vom Magen entfernt und unter die Haut des Versuchstieres frei transplantiert wurde (DAVENPORT 1966). Bei dieser Versuchsanordnung kam es nach chemischer Reizung der Antrumschleimhaut zu erhöhter Magensaftsekretion aus einem Heidenhain-Pouch. Die Bedeutung der Vagusfunktion für die Gastrinfreisetzung war bis vor wenigen Jahren umstritten. GROSSMAN, LANGLOIS, JANOWITZ und OBERHELMAN vertraten die Auffassung, dass der Gastrinmechanismus von der Vagusfunktion unabhängig sei. Nach neueren Arbeiten (WOODWARD 1957, OBERHELMAN 1957, CHAPMAN 1960, NYMUS 1960, und deren Mitarbeiter) kann als sicher gelten, dass der N.vagus zur Freisetzung von Gastrin befähigt ist. Nach dem gegenwärtigen Wissensstande unterscheidet sich die vagale Stimulation des Antrums vollkommen von der Gastrinfreisetzung durch lokal-antrale Reize. Die stärkste Stimulation entsteht beim Kontakt von Leberhomogenaten mit der Pylorusschleimhaut und durch die Implantation von Antrumschleimhaut in den Dickdarm (DRAGSTEDT, HARRISON et al.). Fleischextrakte und Eiweiss führen ebenso, jedoch schwächer, zu einer Stimulation der gastrischen Phase. Unverdautes Eiweiss ist wirkungslos. Ist jedoch die Sekretion durch die vorausgehende cephalische Phase in Gang

gekommen, so wird in den Magen eingebrachtes Eiweiss ausreichend verdaut, um zu einer Gastrinausschuetung zu fuehren (DAVENPORT 1966). Der Gastrinmechanismus laeuft moeglicherweise ueber Histamin als letzten Uebertraegerstoff, das seine Wirkung potenziert. Histamin wirkt nur in Anwesenheit von Gastrin (NYMUS). Bei ausreichender Ansaerung des Speisebreies im Antrum, d.h. bei einem Absinken der pH-Werte unter 3,0, wird die Gastrinausschuetung gehemmt und sistiert unter pH 1,5 vollkommen (SOKOLOV 1904, WOODWARD 1954, HARRISON 1956, LONGHI 1957, DRAGSTEDT 1957, SCHMIDT 1958, JOHNSON 1959, GILLESPIE 1959, NYMUS 1960, SHAPIRA 1961, THOMPSON 1962, RHEAULT 1965, und deren Mitarbeiter).

#### Die intestinale Phase der Magensekretion

Der Uebertritt von Nahrung in den Duenndarm fuehrt auf humoralem Wege zur intestinalen Magensaftsekretion, deren Anteil an der Gesamtausschuetung knapp ein Zehntel betraegt. PAVLOV stellte 1902 als Erster fest, dass die Instillation verschiedener Nahrungsstoffe direkt in den Duenndarm zu einer vermehrten Saeuresekretion fuehrt. Diese Beobachtung wurde von IVY und Mitarbeitern (1925) bestaetigt. GREGORY und IVY konnten darueber hinaus 1941 zeigen, dass diese Sekretion auch im autotransplantierten Magen-Pouch besteht und daher durch einen humoralen Faktor ausgeloeest sein musste. Wahrscheinlich spielen dabei resorbierte Nahrungsbestandteile keine Rolle, da die Distension oder Perfusion eines Jejunumsegmentes mit Chymus am Kaninchen einen Heidenhain-Pouch ebenfalls zur Saeure-

sekretion anregt. Nach DRAGSTEDT (1950) betrug die mittlere Sekretion im Tierexperiment 220 ml pro Tag. Die lokale Instillation von Eiweissprodukten wie Milch, von verduenntem Alkohol oder von Wasser ohne Zusaetze fuehrte im Tierexperiment ebenfalls zur intestinalen Sekretion (DAVENPORT 1966). Die dritte Phase der Magensaftsekretion beginnt 2 - 4 Stunden nach Nahrungsaufnahme und endet spaetestens nach acht Stunden. Der Uebertraegerstoff ist nicht bekannt. Moeglicherweise handelt es sich um Gastrin.

## D i e   H e m m u n g s m e c h a n i s m e n

Uebermaessig gesteigerter Sympathikotonus mit nervaler Entladung bei Schmerz, Wut sowie schwerer koerperlicher Taetigkeit fuehren zu einer allgemeinen Sekretions- und Motilitaetshemmung, die im Tierversuch noch nach Abklingen der Symptome andauert. Die Ansaeuierung bzw. das Absinken der pH-Werte im Antrum des Magens und im Duodenum sowie das Einbringen von Fett und hypertonischer Loesungen in den Zwoelffingerdarm hemmen die Magensaftsekretion. SOKOLOV stellte als Erster fest, dass die Instiallation von HCl in den Magen in einer Konzentration von 0,5% und darueber zu einer Verminderung der Saeuresekretion im Nebemagen nach Pavlov beim Hund fuehrt. Dieser Befund wurde durch die Arbeiten von WILHELMJ, O'BRIEN und HILL bestaetigt, bei deren Versuchen eine Hemmung der gastrischen Phase

nach Ansäuerung des Mageninneren eintrat. Der Grad der Hemmung war der Konzentration der eingebrachten Säure proportional und bei Konzentrationen von 0.10% nahezu vollkommen.

#### Die antrale Hemmung der Magensekretion

DRAGSTEDT (1952, 1957, 1959) und WOODWARD (1954, 1960) wiesen nach, dass die Ansäuerung der antralen Schleimhaut die Ausschüttung von Gastrin unterdrückt. THOMPSON und Mitarbeitern gelang 1962 bei Kreuztransfusionsversuchen an Hunden der Nachweis eines humoral wirkenden sekretionshemmenden Stoffes, der die Sekretion aller drei Phasen sowie die Sekretion nach Histaminstimulation unterdrücken soll. Hierbei wurde das Blut eines Versuchstieres nach Durchstroemung des angesäuerten Antrums einem anderen Tier mit denervierter Fundustasche injiziert. Die Sekretion im Pavlov-Pouch nach Insulinstimulation wurde durch Ansäuerung des Antrums um 86% vermindert. Diese Befunde schienen die Existenz eines eigenen antralen Chlons zu beweisen. Die Zusammensetzung dieses Chlons sowie sein Angriffsort konnten jedoch bis heute nicht festgestellt werden. Andere Untersucher (DRAGSTEDT, LONGHI, GREENLEE, BRAVO, GUERRERO, SHAPIRO, MORGENTHAU, STATE, WOODWARD, TRUMBULL und TOWNE) konnten die Ergebnisse THOMPSONS nicht bestätigen und bezweifeln, dass der antrale Hemmungsmechanismus auf alle 3 Phasen der Magensekretion einwirkt. Es besteht jedoch Übereinstimmung aller Autoren darin, dass eine Senkung der  $\text{pH}$ -Werte im Antrum auf 1,5 und darunter zu einer Hemmung der gastrischen Sekretionsphase führt.

## Die duodenale Hemmung der Magensekretion

SHEWIAKIN demonstrierte erstmalig 1901 die duodenale Hemmung der gastrischen Magensaftsekretion. SOKOLOV konnte 1904 nachweisen, dass das Einbringen von Magensaft in den Zwölffingerdarm eine Hemmung der Sekretion bewirkt. DRAGSTEDT (1957) vermutete eine Hemmung der Gastrinausschüttung als Folge der Ansäuerung des Duodenums. LIM, IVY und McCARTHY (1925) fanden wie SOKOLOV eine Sekretionshemmung auf Fettinstillation und stellten zusätzlich eine Motilitäts hemmung am total denervierten Magen-Pouch fest. Nach Arbeiten von SIKCUS (1958) bewirkt die Einbringung von Fett allein in eine isolierte Duodenalschlinge keine Sekretionshemmung. Er wies nach, dass die Hemmung der Sekretion durch Fett eine Funktion seiner Osmolarität ist; die Hemmung setzt erst ein, wenn das Fett durch die Pankreaslipase hydrolysiert ist. Die Galle ist für diesen Mechanismus nicht erforderlich. Neuere Untersuchungen von ANDERSSON, ELWIN und UVNAES (1958) haben den im Duodenum lokalisierten Hemm-Mechanismus bestätigt. Bei ihren Versuchen kam es bei Instillation von 0,1 n HCl in den isolierten Bulbus zu einer Sekretionshemmung von 70 - 75%. GREGORY (1956) erhob ähnliche Befunde und postulierte die Existenz eines humoralen Faktors bei der Sekretionshemmung. Zeitweise wurde dieser Faktor für das aus der Duodenalschleimhaut isolierte Chalon angesehen. Sein Wirkstoff, das Enterogastron wurde (1950) von GROSSMAN nachgewiesen, von späteren Autoren (BENEDICT, KIRSNER und ROWLEY, 1949) jedoch für unwirksam gehalten. Nach

experimentellen Arbeiten von PINCUS (1942) kommt der duodenale Hemm-Mechanismus erst bei pH-Werten von 2,5 und darunter zur Wirkung.

## U n t e r s u c h u n g d e r M a g e n s e k r e t i o n

### - M e t h o d e n -

Zur Beurteilung der Magensaftsekretion wurde eine Reihe von Untersuchungsmethoden entwickelt, die sich hinsichtlich Genauigkeit, zeitlichem und apparativem Aufwand, Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und Aussagekraft wesentlich unterscheiden. Die Magenausheberung mit Schlundsonde, 1871 von LEUBE eingefuehrt und von MATSCH 1938 zur stufenweisen Bestimmung der freien, gebundenen und Gesamtsalzsaeure verbessert ist heute als fraktionierte Magenausheberung nach LAMBING die klinisch meistverbreitete Methode der Magensaftbestimmung. Sie gestattet eine quantitative Aussage ueber die Saeureproduktion des Magens, stellt jedoch aufgrund ihrer mehr als zweistueendigen Dauer der Untersuchung eine erhebliche Belastung fuer den Patienten dar. Da bei der Titration des Magensaftes Farbumschlaege gemessen werden koennen Gallebeimengungen zu ungenauen Messergebnissen fuehren. Die Magenausheberung gestattet zudem nur die Bestimmung der bei der Titration dissoziierbaren  $H^+$ -Ionen, nicht der freien dissoziierten Ionen im Sekret. Sie ist indiziert bei allen Untersuchungen, die eine quantitative Aussage ueber die produzierte Sekretmenge erfordern.

Der als Reiztrunk zur Magenausheberung dienende Koffeinprobetrunk bewirkt eine nur ungenuegende Stimulation der Belegzellen, so dass keine optimalen Saeuremengen resultieren

Durch die Aufnahme einer relativ hohen Fluessigkeitsmenge kommt es bei dieser Untersuchungsart zu einer Verdünnung der Salzsäure, die zu niedrige Konzentrationen vortauscht. Zur Differenzierung zwischen relativer und absoluter Azidität wird die Säurestimulation mit maximalem Histaminreiz (KAY) durchgeführt. Dabei werden 0,04 mg/kg KG Histaminphosphat injiziert. Bei relativer Azidität wird noch eine geringe Menge Säure gebildet, die sehr schnell abgepuffert wird, die sich jedoch bei der Magenausheberung durch vorübergehende Minderung des HCl-Defizits und bei den intragastralen elektrometrischen Untersuchungsmethoden durch ein temporäres Ansteigen der Säurekurven nachweisen lässt. Die 1960 von NOELLER entwickelte "Heidelberger Kapsel", ein Intestinalsender, der laufend die aktuellen pH-Werte auf elektrometrischem Wege über eine Gürtelantenne registriert, erfordert wenig Aufwand, ähnlich der intragastralen pH-Metrie mittels Glaselektrode, ist jedoch für den klinischen Dauergebrauch zu kostspielig, da jede Kapsel nur einmal verwendet werden kann. Sie führt durch eine träge Potential-einstellung zu ungenauen Werten. Die bei unseren eigenen Untersuchungen verwendete intragastrale pH-Metrie mittels Glaselektrode und Elektrometer erfordert geringen Aufwand und belastet den Patienten weniger als die fraktionierte Magenausheberung. Sie vermittelt eine rasche und zuverlässige Bestimmung der aktuellen Azidität sowie der funktionellen Sekretionsleistung des Magens und hat sich bei der chirurgischen Differentialdiagnostik und Indikationsstellung bewährt. Die Graduierung der Sonde gestattet

eine Messung der Aziditaet in den einzelnen Magenabschnitten und gibt Aufschluss ueber einen eventuellen oesophagealen Reflux bei oesophagealen Gleithernien, "short esophagus" und "malformation cardiaque tuberositaire".

## Die pharmakologische Beeinflussung der Magensekretion

Die Stimulation der cephalischen Phase und der gastrischen Phase kann pharmakologisch nachgeahmt werden.

### Stimulatorische Pharmaka

#### 1. cephalische Phase - Insulin

Die intravenoese oder subkutane verabreichung von 16 E Altinsulin fuehrt im Insulintest nach HOLLANDER durch eine pharmakologisch induzierte Hypoglykaemie zu einem zentralen Vagusreiz. Dabei wird bei normaziden Verhaeltnissen die Alkalizeit nach NOELLER, d.h. die Zeitspanne nach erfolgter Neutralisation mit  $\text{NaHCO}_3$  bis zur Rueckkehr zum Basis-pH, von normalerweise 12 Minuten auf 5 - 6 Minuten verkuerzt. Diese Verkuerzung stellt ein Mass dar fuer die funktionelle Intensitaet der Sekretion der cephalischen Phase. Um eine sichere Wirkung auf den N.vagus zu gewaehrleisten, muss der Blutzuckerspiegel auf Werte unter 50mg% absinken.

#### 2. gastrische Phase - Histamin

Die subkutane Applikation von 0,3 ml Histamin (Imido/Roche) stimuliert die gastrische Sekretionsphase. Die verstaerkte Sekretion zeigt sich in einer Verkuerzung der Neutralisationszeit um durchschnittlich ein Fuenftel. Die Histaminwirkung ist offenbar an die Existenz von Antrumschleimhaut gebunden.

da die histamininduzierte Sekretion nach Antrektomien deutlich verringert ist oder erlischt, sofern das Antrum voellig entfernt wurde (WADDELL, 1956). Gastrin und Histamin potenzieren sich wechselseitig (STAVNEY et al. 1964), so dass bei einer Standarddosis von Histamin Aenderungen der Saeuresekretion auf eine individuelle Gastrinausschuetung bezogen werden duerfen. Diese ist nur mit funktionellen Untersuchungsmethoden mittels pH-Metrie und Bestimmung der Alkalizeit nach NOELLEN, die eine getrennte Bestimmung der Sekretionsphasen vermitteln, fassbar. Die Wirkung von Gastrin und Histamin ist zehnfach schwaecher als die des Acetylcholin und analoger Parasympathomimetika (DAVENPORT, 1966). Gastrin und Histamin wirken auf humoralem Wege direkt auf die Belegzellen.

### Hemmende Pharmaka

#### 1. Parasympatholytika

Die Parasympatholytika Hyoscin, Oxyphenonium, Methanthelin, Methyl- und n-Butylscopolamin haben als quaternaere Ammoniumverbindungen eine ganglienblockierende Wirkung. Im Vordergrund steht die Inhibition des N.vagus. Ganglioplegika blockieren gleichzeitig die Synapsen des sympathischen und parasympathischen Nervensystems, finden jedoch als sekretionshemmende Pharmaka beim Menschen keine Verwendung, da ihre muskelrelaxierenden und blutdrucksenkenden Eigenschaften unerwuenschte Nebenwirkungen darstellen.

#### 2. Atropin

Das Parasympatholytikum Atropin hat in Form von Bella-

donnapräparaten als das klassische Mittel der Ulkustherapie weite Verbreitung gefunden. Atropin ist ein Ester aus Tropin und Tropasäure und kann als solcher durch Esterasen zerstört werden. Tropin ist ein sekundärer basischer Alkohol, kondensiert aus einem methylierten Pyrrolidin und einem oxydierten Piperidin. Atropin ist wie die Parasympatholytika Hyoscin und Scopolamin ein Wirkstoff der Nachtschattengewächse. Es hemmt kompetitiv die Wirkung des am parasympathischen Nervenende freigesetzten Acetylcholin auf das Erfolgsorgan durch Blockade des Rezeptorproteins der Belegzellen, ohne den Rezeptor selbst zu erregen. Wegen seiner Nebenwirkungen auf Speichelsekretion, Auge und Herzfrequenz ist Atropin zur alleinigen Dauertherapie nicht geeignet.

#### Hemmung der globalen Sekretion durch Atropin

Die globale Magensekretion wird im Tierversuch durch Atropin in hohen Dosen (0,4 mg/kg KG) gehemmt (DAVENPORT), doch bleibt die Säurekonzentration erhalten. Beim Menschen führt Atropin zu einer Volumenverminderung des Sekrets bei absinken pH-Werten, d.h. bei steigenden Säurewerten.

#### Hemmung der insulininduzierten, cephalischen Sekretion durch Atropin

Atropin vermag die durch Insulinhypoglykämie induzierte vermehrte Magensekretion der cephalischen Phase zu blockieren. Ebenso wird die vagale Stimulation durch Acetylcholin und ähnlich Parasympathomimetika sowie die direkte vagale Stimulation für die cephalische Stimulationsphase gehemmt. Atropin wirkt auf die Belegzellen wie eine Vagotomie.

### Einfluss des Atropins auf die gastrische Sekretionsphase

Atropin und verwandten Belladonna-Alkaloiden wird ein stark hemmender Effekt auf die Magensekretion zugeschrieben (GRAY 1937). Er besteht in einer geringeren Wirkung auf alle Stimuli. Unter bestimmten Versuchsbedingungen vermag Atropin jedoch die Saeuresekretion zu foerdern. Die durch Histamingabe stimulierte gastrische Saeuresekretion wird beim Menschen durch Atropin in Mengen von 0,5 mg (i.v.) nicht gehemmt, sondern gefoerdert. Wie wir in eigenen Versuchsreihen ermittelten, fuehrt eine Kombination von Histamin und Atropin bei Bestimmung der Alkalizeit nach NOELLEK mittels intragastraler pH-Metrie zu einer wesentlichen Steigerung der Sekretion.

Theoretischer Vergleich  
Vagotomie / pharmakologische  
Blockade durch ein Parasympatholytikum im Zusammenhang mit der Dragstedttheorie bezueglich des Ulcus ventriculi (Vagushypofunktion).

Nach Dragstedt fuehrt eine Vagushypotonie zur Entstehung eines Ulcus ventriculi. Durch die mangelnde parasymphatische Stimulation kommt es zu Pylorospasmus und atonischem Magen und damit zur Stase von Speisebrei im Antrum. Der laengere Kontakt der Nahrung mit der Antrumschleimhaut fuehrt reaktiv zu einer prolongierten gastrischen Sekretionsphase, welche durch vermehrte Gastrinausschuetzung humoral eine gesteigerte Saeuresekretion hervorruft. Dieser Mechanismus

scheint die anfaenglich unbefriedigenden Ergebnisse der von DRAGSTEDT 1946 inaugurierten Operationsmethode der einfachen trunkulaeren Vagotomie zu erklæeren. Diese Folgen des Verfahrens konnten durch Drainageoperation (Pylo-roplastik) weitgehend beseitigt werden. Zusaetzlich wird infolge der erhaltenen Duodenalpassage der duodenale Hemm-Mechanismus der Magensekretion wirksam. Nach neueren Erkenntnissen sind beim Ulcus ventriculi nicht nur die Hypersekretion von HCl und Pepsin, sondern auch andere Faktoren wie Stoerungen der Schutzmechanismen der Magenschleimhaut (JOHANSON) verantwortlich. Analog der gesteigerten Gastrinausschuetzung bei Vagusunterfunktion konnte nach HART theoretisch eine Gastrinhypersekretion auch bei pharmakologischer Vagushemmung unter gleichzeitiger Stimulation der gastrischen Phase durch Histamin angenommen werden. Diese Vermutung liess sich im klinischen Experiment bestaetigen. Die pharmakologische Blockade des N.vagus durch Gabe von Atropin (0,5 mg i.v.) nach Histaminreiz fuehrt in der Tat zu einer Steigerung der hormonal vermittelten Saeuresekretion.

## E i g e n e   U n t e r s u c h u n g e n

### Methodik und Krankengut

Es kamen 35 Probanden zur Untersuchung. Verwendet wurde ein Beckman pH-Meter (Typ H 2) mit Messelektrode und Binsgold-Bezugsselektrode. Die Versuche wurden in den Vormittagsstunden jeweils am nuchternen, liegenden Patienten durchgefuehrt. Das Geraet wurde vor jeder Untersuchung mit einer neutralen Loesung (pH 7) der Fa.Beckman Instruments sowie

einer Kontrollloesung mit pH 2,2 geeicht. Durchgefuehrt wurden: 5 nichtfraktionierte Versuche mit einfacher Alkalizeitbestimmung nach NOELLER, nachfolgendem Histamin-test durch 0,3 g Imido (Roche) s.c. sowie darauffolgender Injektion von 0,5 mg Atropin sulph. i.v.

20 fraktionierte Alkalizeitbestimmungen nach NOELLER nach Histaminreiz und Atropingabe bei gleichbleibenden Dosen von Natriumbikarbonat zur Neutralisation. Im Gegenversuch wurden nach einfacher Alkalizeitbestimmung nach NOELLER Atropin vor Imido bei 5 Versuchspersonen appliziert ebenfalls bei gleichbleibender Standarddosis von Natriumbikarbonat am gleichen Patienten. Zur Neutralisation waren je nach individueller Saeuresekretion 10-30 ml 5%iges  $\text{NaHCO}_3$  erforderlich. Zum Ausschluss eines reaktiven physiologischen Anstiegs der pH-Werte durch den Neutralisationstest wurde bei fuenf weiteren Patienten eine doppelte Alkalizeitbestimmung durchgefuehrt. Zu Beginn der Versuche wurden die pH-Werte in den einzelnen Magenabschnitten bestimmt und die Sonde im Antrum-Corpusbereich nach Bestimmung des Basis-pH-Wertes fixiert. Bei der Mehrzahl der Untersuchten handelte es sich um Personen ohne Erkrankungen des Gastro-duodenaltraktes.

Das mittlere Alter der Versuchspersonen betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 41 Jahre.

Untersuchungsergebnisse:

| NAME D. PATIENTEN | ALKALIZEIT<br>NACH NOELLER | NACH 0,3 g<br>IMIDO s.c. | NACH 0,0005 g<br>ATROPIN i.v. |
|-------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------------|
|-------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------------|

|                    |       |       |       |
|--------------------|-------|-------|-------|
| Konrad M. m.       | 0 Min | 9 Min | 7 Min |
| Sai S. m.          | alk   | 15    | 12,5  |
| Harro M. m.        | 16    | 9     | 4     |
| Alfons G. m.       | alk   | 8     | 4     |
| Julia D. w.        | 14    | 11    | 8     |
| Werner B. m.       | 11    | 8     | 6     |
| Franz E. m.        | alk   | 11    | 7,5   |
| Rosa K. w.         | 20    | 14    | 8     |
| Karl G. m.         | 8     | 7     | 5     |
| Anna D. w.         | alk   | 10    | 7     |
| Guergos K. m.      | 10    | 6     | 5     |
| Hans Sch. m.       | alk   | 12    | 6     |
| Walter F. m.       | 13    | 8     | 3,5   |
| Klaus-Dieter B. m. | 14    | 10    | 5     |
| Kurt W. m.         | 12    | 9     | 6     |
| Alfons Go. m.      | alk   | 11    | 8,5   |
| Hans F. m.         | 11    | 9     | 7     |
| Kurt L. m.         | 10    | 10    | 8     |
| Santo C. m.        | 12    | 10    | 10    |
| Anna Sch. m.       | 12,5  | 10,5  | 9     |

| NAME D. PATIENTEN | ALKALIZEIT<br>NACH NOELLER | NACH 0,0005 g<br>ATROPIN i.v. | NACH 0,3 g<br>IMIDO s.c. |
|-------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------|
|-------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------|

|                 |        |    |   |
|-----------------|--------|----|---|
| Johann Sch. m.  | 13 Min | 9  | 9 |
| Amalie L. w.    | 12     | 8  | 9 |
| Engelbert B. m. | 10     | 7  | 7 |
| Herbert W. m.   | 12     | 10 | 9 |
| Anna R. w.      | 6      | 4  | 4 |

Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse:

Die fraktionierte Alkalizeitbestimmung nach NOELLEK  
erbrachte bei gleichbleibenden Dosen von  $\text{NaHCO}_3$  nach  
Gabe von Histamin und Atropin folgende Detailergebnisse  
(Mittelwerte aus 20 Einzelergebnissen):

Verkuerzung der Neutralisationszeit nach Gabe  
von Imido gegenueber der normalen Alkalizeit

2,6 Min = 20,7%

Verkuerzung der Neutralisationszeit nach Gabe  
von Imido und anschliessender Gabe von Atropin  
gegenueber der normalen Alkalizeit

5,6 Min = 45,3%

Verkuerzung der Neutralisationszeit nach Gabe  
von Imido und anschliessender Gabe von Atropin  
gegenueber der Alkalizeit nach Gabe von Imido  
allein

3,0 Min = 31,0%

(siehe Kurve No.I)

Die fraktionierte Alkalizeitbestimmung nach NOELLEK  
erbrachte bei ebenfalls gleichbleibenden Dosen von  $\text{NaHCO}_3$   
nach Gabe von Atropin und Histamin folgende Detailergeb-  
nisse (Mittelwerte aus 5 Einzelergebnissen):

Verkuerzung der Neutralisationszeit nach Gabe  
von Atropin allein gegenueber der normalen  
Alkalizeit

3,0 Min = 28,3%

Verkuerzung der Neutralisationszeit nach Gabe  
von Atropin und anschliessender Gabe von Imido  
gegenueber der Alkalizeit nach Gabe von Atropin  
allein

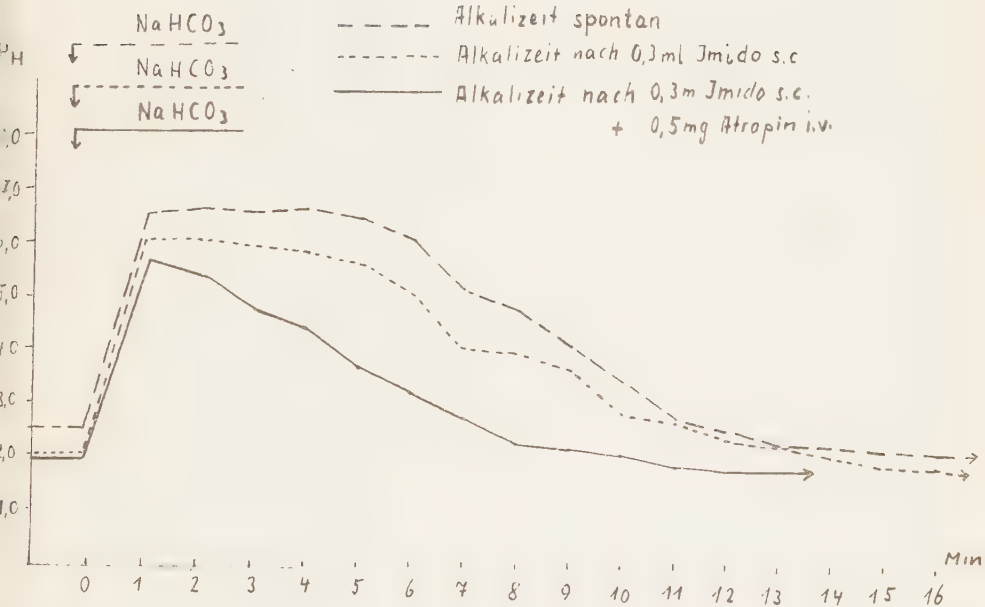
0%

(siehe Kurve No.II)

Die nicht-fractionierte Neutralisationszeitbestimmung bei 5 Versuchspersonen nach Gabe von Histamin und anschliessend Atropin ergab ebenfalls eine signifikante Verkuerzung der Alkalizeit, und bestaetigt damit das Ergebnis der fraktionierten Neutralisationszeitbestimmung, ist jedoch mangels echter Bezugswerte von  $\text{NaHCO}_3$  statistisch nur bedingt verwertbar.

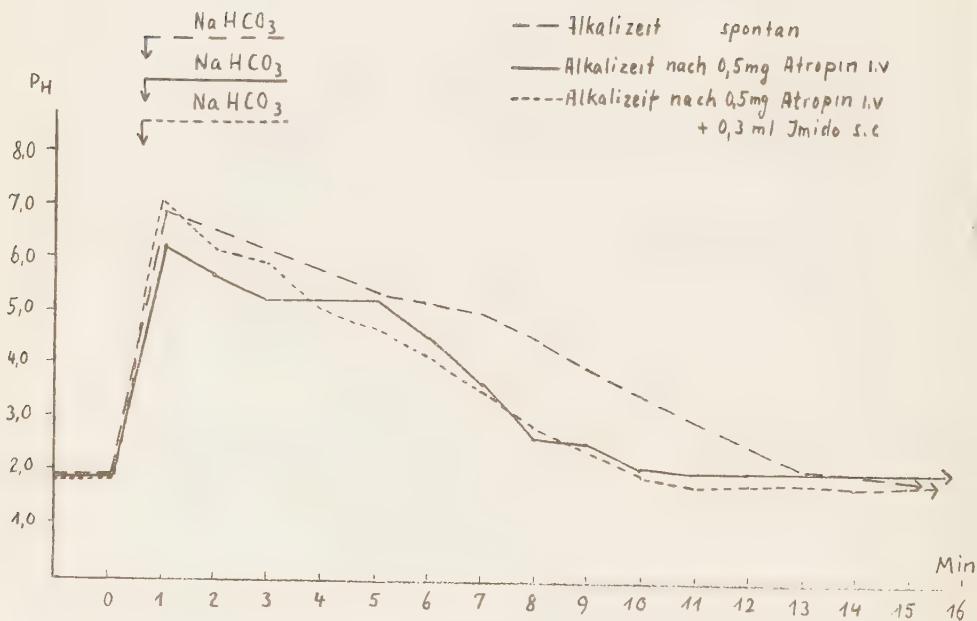
Die zweimalige Alkalizeitbestimmung als Kontrolluntersuchung ergab keine weitere Verkuerzung der zweiten Neutralisationszeit gegenueber dem Erstversuch. Es war eher eine leichte Verlaengerung mit geringem Anstieg der pH-Werte wohl als Ausdruck einer geringgradigen Erschoepfung der Belegzellen festzustellen (Siehe Kurve III).

Kurve No. I



Untersuchung des Histamin-Atropin-Effektes bei 20 normaziden Versuchspersonen. Durchschnittliche Verkürzung der Alkalizität um 31%.

Kurve No. II



Ergebnis der Alkalizeitbestimmung bei 5 normaziden Versuchspersonen nach Atropingabe und darauffolgender Histamin Injektion. Histamin fuehrt nicht mehr zu einer weiteren Verkuerzung der Alkalizeit.

Kurve No. III



Die zweimalige Gabe von  $\text{NaHCO}_3$  in einem Zeitabstand von 30 Minuten ergibt eine laengere Alkalizeit nach der zweiten  $\text{NaHCO}_3$ -Gabe bei 5 normaziden Versuchspersonen.

## D i s k u s s i o n d e r E r g e b n i s s e

Durch Gabe von Atropin kommt es zu einer Volumenverminderung der Magensekretion und zur Hemmung der Motilitaet, jedoch zu einer Steigerung der Saeurekonzentration. Bei 20 nicht ausgewaehlten Versuchspersonen wurde nach Gaben von Histamin und Atropin eine durchschnittliche Verkuerzung der Alkalizeit um 31%, vergleichbar einer vermehrten Saeuresekretion dieser Groesse festgestellt. Unter der Atropingabe allein fuehrte die Stimulation der gastrischen Sekretionsphase im Vergleich zur Alkalizeit ohne Atropin oder andere Stimulantien zu einer durchschnittlichen Verkuerzung von 28,3%. Die anschliessende Gabe von Histamin bewirkte keine weitere Verkuerzung. Es musste ausgeschlossen werden, dass bei zweimaliger Alkalizeitbestimmung der Befund eines kuerzeren zweiten Neutralisationseffektes lediglich reaktiv auf die erste Alkalisierung zu beziehen war. Bei Doppelbestimmungen bei fuenf Probanden, welche die gleiche Menge von  $\text{NaHCO}_3$  in einem zeitlichen Intervall von 30 Minuten erhielten, war die zweite Alkalizeit in allen Faellen gleich oder verlaengert. Bei den Untersuchten bestand weder in der cephalischen noch in der gastrischen Phase eine Hyperaziditaet. Im Gegensatz zur gastrischen Phase der Magensaftsekretion wird die cephalische Saeuresekretion durch Atropin gehemmt. In einer eigenen Untersuchungsreihe wies HART nach, dass Atropin in Dosen von 0,5 mg i.v. beim Menschen die durch Insulinhypoglykaemie induzierte vermehrte Sekretion blockiert. Da die vagale Erregung als

Stimulans fuer die Gastrinfreisetzung in der cephalischen Phase eine Rolle spielen soll, muss die vagal stimulierte Gastrinausschuetzung im Antrum ebenfalls blockiert werden, so dass waehrend der Dauer der Atropinwirkung jede nervoese Stimulation ausgeschaltet ist. Das Ziel der Vagotomie ist die Beseitigung der fuer die Pathogenese des Gastro-duodenalulkus entscheidenden Nuechternsekretion. Eine Saeuresekretion im operierten Magen ist dagegen im Hinblick auf ihre physiologische Funktion im Duodenum erwuenscht. Diese Saeuresekretion darf nur reaktiv auf Nahrungsreize erfolgen, weil die Nahrung die Saeure abpuffert und auf diese Weise die Gefahr des Ulkusrezidivs nicht besteht.

#### Funktionsdeutung der erhaltenen extrakorporalen Antrum-innervation

Bei von HART durchgefuehrten intragastralen Untersuchungen nach selektiver Vagotomie verbunden mit einer Fundus-/Corpusresektion liegt der Basis-pH-Wert postoperativ in subaziden Bereichen. Bei dieser Operationsmethode wird das Antrum erhalten, muesste jedoch nach bisheriger Auffassung vagal denerviert sein. Ueberraschend war bei den Versuchen von HART am selektiv vagotomierten Magen, dass trotz der Denervierung der Belegzellen Effekte durch Pharmaka zu erzielen waren, welche eine spezifische Wirkung auf das parasympathische Nervensystem besitzen. Am selektiv vagotomierten Magen mit erhaltenem Antrum fuehrt ein zentraler Vagusreiz durch Insulinhypoblykaemie zur Heamung der gastrischen Sekretionsphase, waehrend das peripher wirksame Atropin die

gastrische Sekretionsphase steigert. HART nahm deshalb Vagusfasern an, die ausserhalb der Wand von Fundus und Corpus des Magens selektiv zum Antrum ziehen. Er fand diese Fasern in Form der Rr.antrales, welche dem vorderen und hinteren Vagusstamm entspringen und als ventraler und dorsaler Ast extramural im vorderen und hinteren Omentum minus zum Antrum gelangen. Infolge der pharmakologischen Wirkung, die nach den erwaehten Operationsverfahren gefunden wurde, kann die Erklærung vorerst nur in einer Hemmwirkung des N.vagus auf die gastrische Sekretion gesucht werden, welche bei niederen Blutzuckerwerten, also im Nuechternzustand, besonders ausgepraegt sein muss und deshalb in der interdigestiven Phase eine Gastrinausschuetung verhuetet. Nach HART besteht die wesentliche Bedeutung der Rr.antrales in einer Hemmfunktion auf die Gastrinausschuetung bei vagaler Erregung. Sie unterstuetzen damit die Hemmung der Nuechternsekretion durch die selektive Vagotomie und sollten daher bei der Operation geschont werden. Diese Technik der selektiven Vagotomie wird in der Literatur als selektive proximale Vagotomie bezeichnet (HOLLE und HART).

Literaturverzeichnis

- ANDERSSON, S., C.ELWIN and B.UVNAES:  
Gastroenterology, 34, 636, 1958
- ANDERSSON, S.:  
Acta Physiol.Scand., 50, 186, 1960
- ANDERSSON, S. and B.UVNAES:  
Gastroenterology, 41, 486, 1961
- ANDERSSON, S.:  
Gastroenterology, 45, 752, 1963
- ANDERSSON, S. and M.I. GROSSMAN:  
Gastroenterology, 49, 3, 1965
- BENDITT, E.P, J.R.KIRSNER and D.ROWLEY:  
Gastroenterology, 13, 330, 1949
- BUECHNER, F.:  
Spezielle Pathologie  
Urban & Schwarzenberg, Muenchen-Berlin, 1956
- CHAPMAN, N.D., H.N.HARRIS and L.W.NYHUS:  
Arch.Surg., 81, 517, 1960
- CHAPMAN, N.D. and L.W.NYHUS:  
zit.aus: Surgery of the Stomach and Duodenum  
Little, Brown & Co, Boston, 1962
- CHAPMAN, N.D., L.W.NYHUS and H.N.HARRIS:  
Surgery, 47, 722, 1960
- DAVENPORT  
Physiology of the Digestive Tract
- DRAGSTEDT, L.R.:  
Ann.Surg., 102, 563, 1935
- DRAGSTEDT, L.R. and F.M.OWENS jr.:  
Proc.Soc.Exper.Biol.and Med., 53, 152, 1943
- DRAGSTEDT, L.R., F.V. HARPER jr, E.B.FOVEE and E.R.WOODWARD:  
Ann. Surg., 126, 687, 1947

DRAGSTEDT, L.R., H.A.OBERHELMAN jr. and C.A. SMITH:  
Ann. Surg., 134, 332, 1951

DRAGSTEDT, L.R., H.A.OBERHELMAN jr., J.N.ZUBIRAN and  
L.R.WOODWARD:  
Gastroenterology, 24, 71, 1953

DRAGSTEDT, L.R., H.A.OBERHELMAN jr., S.O.EVANS and S.P.  
HIGLER:  
Ann.Surg., 140, 396, 1954

DRAGSTEDT, L.R.:  
A.M.A.Arch.Surg., 75, 552, 1957

DRAGSTEDT, L.R., R.L.HOLT, G.Y.ELGGETTER, H.BURGE,  
N.C.TANNER, C.W.A.FALCONER, R.B.WELBOURN, A.W.KAY,  
R.H.FRANKLIN and G.E.MOLONEY:  
Proc. Roy.Soc.med., 52, 835, 1959

DRAGSTEDT, L.R.:  
S.Clin.North America, 41, 23, 1961

EDKINS, J.S.:  
J.Physiol, 34, 133, 1906

GILLESPIE, J.E.:  
Gastroenterology, 37, 164, 1959

GILLESPIE, J.E., D.H.CLARK, A.W.KAY and H.I.TANKEL:  
Gastroenterology, 38, 361, 1960

GREENLEE, H.B., B.H.LONGH, J.D.GUERRERO, T.S.NELSEN;  
A.L. EL-BEDRI and L.R.DRAGSTEDT:  
Amer.J.Physiol., 190, 396, 1957

GREGORY, R.A. and A.C.IVY:  
Quart.J.Exper.Physiol., 31, 111, 1941

GREGORY, R.A. and H.J.TRACY:  
Gut, 5, 103, 1964

GRAY, H.A. and R.B.WILLIAMS:  
J.Am.M.Ass. 141, 509, 1949

GROSSMAN, M.J.:

Physiol.Rev., 30, 33, 1950

HARKINS, H.N., E.J.SCHMITZ, H.P.HARPER, L.R.SAVAGE,  
H.G.MOORE, E.H.STORER and E.A.KAHAK:

West.J.Surg., 61, 316, 1953

HARKINS, H.N. and L.M.NYHUS:

zit.aus: Surgery of the Stomach and Duodenum,  
Little, Brown & Co., Boston, 1962

HARKINS, H.N., L.S.STAVNEY, C.A.GRIFFITH, L.E.SAVAGE,  
T.KATO and L.M.NYHUS:

Ann.of Surg., 158, 448, 1963

HARKINS, H.N. and L.M.NYHUS:

Surg.,Gynec.and Obst., 118, 1269, 1964

HARRISON, R.C., W.H.LAKEY and H.A.HYD:

Ann.Surg., 144, 441, 1956

HART, W.:

Gastroenterologie, 6, 324, 1966

HART, W., F.HOLLE und H.HEYMANN:

Langenbecks Arch.klin.Chir., 302, 106, 1963

HART, W. und R.LICK:

Langenbecks Arch.klin.Chir., 300, 490, 1962

HART, W. und R.LICK:

Langenbecks Arch.klin.Chir., 303, 333, 1963

HENNING, N., L.DENLINGER und H.KINZLMEIER:

Klin.Wschr., 29, 605, 1951

HOLLE, F. und W.HART:

Langenbecks Arch.klin.Chir., 309, 205, 1965

HOLLE, F. und W.HART:

Med.Klinik, 12, 441, 1967

HOLLE, F., W.HART und R.LICK:

Dtsch.med.Wschr., 89, 526, 1964

HOLLE, F., W.HART und H.K.KAKCHWITZ:  
Chir.Praxis, 7, 351, 1963

IVY, A.C., M.I.GROSSMAN and W.H.BACHRACH:  
Amer.J.Dig.Dis., 7, 500, 1940

IVY, A.C., M.I.GROSSMAN and W.H.BACHRACH:  
Peptic Ulcer, Philadelphia, 1950

JANOWITZ, H.D. and F.F.HOLLANDER:  
Proc.Soc.Exper.Biol., N.Y., 76, 49, 1951

JOHNSON, A.N.jr., H.A.OBERHEIMAN jr., E.EIGENBRODT  
and E.R.MASON:  
Surgery Forum, 12, 272, 1961

KATSCHE, G. und H.PICKERT:  
zit.aus: Handbuch der Inneren Medizin  
Bd.III, Teil 1, S.173

KAY, A.W.:  
Brit.Med.J., 2, 77, 1953

KINZLMEIER, H., N.HENNING und L.DEMMING:  
klin.Wschr., 29, 468, 1951

LANDOIS, L. und H.U.ROSEMAN:  
Lehrbuch der Physiologie des Menschen,  
28.Aufl., Band 1, Urban & Schwarzenberg, 1960

LANGLOIS, K.J. and M.J.GROSSMAN:  
Amer.J.Physiol., 163, 38, 1950

LOEWENECK, H.:  
Ueber die parasymp.Innerv.d.Magens, Muench.Med.  
Wschr., 8, 400, 1967

LIM, R.K.S., A.C.IVY and J.E.Mc CARTHY:  
Q.J.Exp.Physiol.London, 15, 13, 1925

LIM, R.K.S., and P.MOZER:  
Fed.Proc.Balt., 10, 84, 1951

LIM, R.K.S., and H.NECHELES:  
Proc.Soc.Exp.Biol, N.Y., 24, 197, 1926

LONGHI, E.H., H.B.GREENLEE, J.L.BRAVO, J.D.GUERRERO  
and L.R.DRAGSTEDT:  
Amer.J.Physiol., 191, 64, 1957

NOELLER, H.G.:

Habil.-Schr.Med.Fak.Heidelberg 1941, zit.nach HART

NYHUS, L.M., N.D.CHAPMAN, K.V.deVITO and H.N.HARKINS:  
Gastroenterology, 39, 582, 1960

NYHUS, L.M., R.E.CONDON and H.N.HARKINS:  
J.Roy.Coll.Surg., Edinb., 8, 91, 1963

NYHUS, L.M. and H.N.HARKINS:  
zit.aus: Surgery of the Stomach and Duodenum,  
Little, Brown & Co., Boston, 1962

NYHUS, L.M., E.A.KANAK, H.G.MOORE, L.R.SAUVAGE, E.J.  
SCHMITZ, E.H.STORER and H.N.HARKINS:  
Surg.Forum, 4, 346, 1954

OBERHEIMAN, H.A. jr., S.P.RINGLEER and L.R.DRAGSTEDT:  
Amer.J.Physiol., 190, 391, 1957

OBERHEIMAN, H.A. jr., E.R.WOODWARD, J.M.ZUBIRAN and  
L.R.DRAGSTEDT:  
Amer.J.Physiol., 169, 738, 1952

PAVLOV, J.P.:

Lectures on the Work of the Digestive Glands,  
London, Charles Griffin & Co, 1902, zit.nach HART

PINCUS, I.J., J.E.THOMAS and M.F.KELFUSS:  
Proc.Soc.Exp.Biol., 51, 367, 1942

REIN, A. und M.SCHNEIDER:

Einfuehrung in die Physiologie des Menschen,  
Springer, Bln-Goettg-Heidelbg, 1960

REHAULT, N.J., L.S.SEMB, H.N.HARKINS and L.M.NYHUS:  
Ann.Surg., 161, 1965

SCHMIDT, F.R., and G.A.HALLENBECK:  
A.M.A. Arch.Surg., 77, 26, 1958

SHAPIRA, D. and D.STATE:  
Gastroenterology, 41, 16, 1961

SHENKMAN, H.L.:

Thesis, St.Petersburg, 1901, zit. nach W.SIRCUS

SIRCUS, W.:

Q.Exp.Physiol., 38, 91, 1953

SIRCUS, W.:

Q.Exp. Physiol., 43, 114, 1958

SOLOV, A.P.:

zit.nach B.F.BABAIN:

Secretory Mechanism of the Digestive Glands, N.Y., 1960

STATE, D.:

Surg., Gyn. & Obst., 108, 366, 1959

STATE, D.:

Gastroenterology, 38, 15, 1960

STATE, D. and L.MORGENSTERN:

Surg., Gyn & Obst. 106, 545, 1958

STAVNEY, L.S., T.KATO, L.R.SAUVAGE, H.N.HARKINS and  
L.M.NYHUS:

Surg., Gyn & Obst. 118, 1269, 1964

THOMPSON, J.C. and G.W.FESKIN:

Surg., Gynec. & Obst., 112, 205, 1961

THOMPSON, J.C., J.A.TRAMONTANA, H.J.LERNER and J.O.  
STALLINGS:

Ann.Surg., 156, 4, 1962

THOMPSON, J.C.:

The Journal of Surg.Research, 2, 181, 1962

THOMPSON, J.C., H.J.LERNER and J.A.TRAMONTANA:

2nd World Congress of Gastroenterology, Munich, 1962

WADDELL, W.R.:

Ann.Surg., 143, 520, 1956

WADDELL, W.R.:

J.Appl.Physiol., Vol.9, 222, 1956

WADDELL, W.R. and M.K.BORPLETT:

Ann.Surg., 146, 1957

WILHELMJ, G.M., F.P.O'BRIEN and F.C.HILL:  
Am.Journ.Physiol., 115, 429, 1936

WOODWARD, E.R., K.H.BIGELOW and L.H.DRAGSTEDT:  
Am.Journ.Physiol., 162, 99, 1950

WOODWARD, E.R., E.S.LYON, J.LANDOR and L.R.DRAGSTEDT:  
Gastroenterology, 27, 766, 1954

WOODWARD, E.R., O.ROBERTSON, W.FKLED and H.SHAPIRO:  
Gastroenterology, 32, 868, 1957

WOODWARD, E.R., W.B.TRUMBULL, H.SHAPIRO and L.TOWNE:  
Am. Journ.Digest, Dis.3, 204, 1958

Es ist mir eine ehrenvolle Pflicht, dem Leiter der Chir.Universitaets-Poliklinik, Herrn Prof.Dr. F.Holle, fuer sein grosszuegiges Entgegenkommen bei meinen Untersuchungen an seiner Klinik zu danken.

Herrn Privatdozent Dr.W.Hart gilt mein besonderer Dank fuer die Ueberlassung des Themas, fuer die Uebernahme des Referates und fuer seine stete, freundliche Hilfe.

## Lebenslauf

Am 14. Juni 1928 wurde ich in Muenchen geboren. Meine Volksschul- und Mittelschulbildung genoss ich in meiner Vaterstadt. Nach Absolvierung der Muenchener Sprachen- und Dolmetscherschule und anschliessender zehnjaehriger beruflicher Taetigkeit als Uebersetzer trat ich im Jahre 1956 in das Staedtische Abendgymnasium in Muenchen ein. Ich legte dort im Juni 1960 die Reifepruefung ab. Im Wintersemester 1960 begann ich das Medizinstudium an der Universitaet Muenchen. Ich legte an dieser Hochschule 1963 die Aerztliche Vorpruefung ab und beendete mein Medizinstudium in Muenchen mit dem Medizinischen Staatsexamen im Februar 1967. Seit Mitte April 1967 arbeite ich als Medizinalassistent an der Chirurgischen Poliklinik der Universitaet in Muenchen.





